ОБЗОР / REVIEW

КЪСНА ДИСТОНИЯ И ДИСКИНЕЗИЯ

РЕЗЮМЕ

КЪСНА ДИСТОНИЯ И ДИСКИНЕЗИЯ

Ив. Миланов

УМБАЛНП „Св. Наум”,
Медицински университет, София

Късните дискинезии са наречени така, защото възникват късно (месеци или години) след приема на невролептици. Могат да възникнат в хода на лечението, но също така и при намаляване на дозировката или спиране на лечението. Персистират поне един месец след прекратяване на приема на медикамента предизвикал синдрома. Патогенезата е свързана с допаминергична свръхактивност, активиране на допаминовите D_2 рецептори и загуба на ГАМК-ергичната активност в субталамичното ядро. Клинично дискинезиите се проявяват като неспокойни движения с езика или тикоподобни движения на лицето и стискане на зъбите. Движенията на устата са стереотипни и ритмични, могат да се добавят сумтене или стенене поради участие на горните дихателни пътища. Типичната оробуколингвална дискинезия наподобява непрекъснато дъвчене, като езикът периодично се стрелка навън от устата. Късната дистония най-често се проявява като краниоцервикална дистония, засягаща долната част на лицето (устата, бузите, езика и шията), блефароспазъм и цервикални дистонии в различни комбинации. Често възниква дизфагия с нарушение на гълтането. Късните движения се характеризират с разнообразна смесица от орофациална или с друга локализация дистония, атетоза, хорея, миоклонии, тикове, гримасничене на лицето и стереотипии. Лечението на първо място включва бавно и постепенно намаление на невролептичната терапия,

ABSTRACT

TARDIVE DYSTONIA AND DYSKINESIA

I. Milanov

University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum”,
Medical University, Sofia

Tardive dyskinesias are so named because they occur late (months or years) after treatment with neuroleptics. They can occur during the course of treatment, but also when the dosage is reduced or the treatment is stopped. They persist for at least one month after stopping the medication that caused the syndrome. Pathogenesis is associated with dopaminergic overactivity, activation of dopamine D_2 receptors, and loss of GABA-ergic activity in the subthalamic nucleus. Clinically, dyskinesias manifest as restless movements of the tongue or tic-like movements of the face and clenching of the teeth. Mouth movements are stereotyped and rhythmic, grunting or moaning may be added due to involvement of the upper respiratory tract. Typical orobuccolingual dyskinesia resembles continuous chewing, with the tongue periodically darting out of the mouth. Late dystonia most often manifests as craniocervical dystonia affecting the lower part of the face (mouth, cheeks, tongue, and neck), blepharospasm, and cervical dystonia in various combinations. Dysphagia with swallowing disorder often occurs. Late movements are characterized by a diverse mixture of orofacial or other localized dystonia, athetosis, chorea, myoclonus, tics, facial grimacing, and stereotypies. Treatment initially involves slow and gradual tapering of neuroleptic therapy, if possible. Clonazepam, valproates, vigabatrin, and baclofen can be used, but they are less effective. Tetrabenazine is administered in increasing doses of 25 mg daily until an effect is obtained.

ако това е възможно. Могат да се приложат clonazepam, валпроати, vigabatrin и baclofen, които са слабо ефективни. Tetrabenazine се прилага в повишаващи се дози от 25 mg дневно до получаване на ефект. Valbenazine и deutetrabenazine са селективни инхибитори на везикуларния моноаминен транспортер тип 2 (VMAT2), които са ефективни и имат по-малко странични ефекти. В единични случаи има положителен резултат от прилагането на propranolol, clonidine, levetiracetam, amantadine, nifedipine, verapamil, опиати и литий. Антихолинергичните медикаменти повлияват дистонията, но влошават късните хореичните дискинезии и не повлияват акатизията. Ботулиновият токсин повлиява предимно дистониите. Различните движения се повлияват от различни медикаменти. Прогнозата е различна, варира от спонтанно изчезване на дискинезиите до 2 години след спиране на лечението при 30% от пациентите до невъзвратими форми. Дистоничните движения често се перманентни.

В заключение, използването на атипичните невролептици, внимателната преценка за нуждата от лечение с тях и утвърждаването на модерната група селективни инхибитори на везикуларния моноаминен транспортер тип 2 (VMAT2) за лечение на късния синдром, дават надежда за по-добра прогноза на късният синдром.

Ключови думи: късни дистонии, късни дискинезии, клиника, лечение

Valbenazine and deutetrabenazine are selective vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) inhibitors that are effective and have fewer side effects. In isolated cases there has been a positive result from the administration of propranolol, clonidine, levetiracetam, amantadine, nifedipine, verapamil, opiates and lithium. Anticholinergic drugs affect dystonia but worsen tardive choreic dyskinesias and do not affect akathisia. Botulinum toxin primarily affects dystonias. Different movements are affected by different medications. The prognosis is different, ranging from spontaneous disappearance of dyskinesias up to 2 years after stopping treatment in 30% of patients to irreversible forms. Dystonic movements are often permanent.

In conclusion, the use of atypical neuroleptics, the careful assessment of the need for treatment with them and the approval of the modern group of selective inhibitors of the vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) for the treatment of the late syndrome give hope for a better prognosis of the late syndrome.

Key words: tardive dystonia, tardive dyskinesia, clinics, treatment

Скоро след въвеждането на невролептичната терапия за лечение на психозите през 1954 година, става ясно, че нейното прилагане води по-късно до възникване на различни неволеви движения (20). През 1957 година са описани движения на устата след прием на първия одобрен невролептик chlorpromazine (23). През 1964 година на тези двигателни нарушения е даден термина „късна дискинезия", защото възникват късно след приема на невролептици (8, 20).

Под термина дискинезия се разбират всички неволеви, повтарящи се движения под формата на дистония, хорея и атетоза, възникнали вследствие на хронично лечение с медикаменти, блокиращи централните допаминови рецептори (10, 22). Двигателните нарушения персистират поне един месец след прекратяване на приема на медикамента предизвикал синдрома (18).

Болестността е 15-33% от пациентите лекувани с типични невролептици, независимо дали са фенотиазинови, бутирофенонови или от друга група

(5, 10, 25). Използването на атипичните невролептици, въведени след 1990 година (clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, quetiapine, aripiprazole и sulpiride) намалява (с изключение на risperidone и olanzapine) 3 до 5 пъти риска от късни дискинезии (10, 20, 26). Болестността при пациентите лекувани с атипични невролептици е само до 13% (20), но те водят до повишен риск от развитие на метаболитен синдром (18). Най-малък е риска от лечението с clozapine и quetiapine. От друга страна модерните невролептици се използват по-често, което ще доведе до повишаване на броя на пациентите с късни дискинезии (26). Вероятността от появата на дискинезия нараства с възрастта и продължителността на лечението (7). В детска възраст дискинезиите са по-леко изразени и често изчезват спонтанно (20). Най-застрашени са пациентите над 50-годишна възраст след 6 месечно невролептично лечение (25), по-често жените (6). С всяка година на лечение с невролептици болестността нараства с 5% (10). Прилагането на по-високи дози и на паузи в лечението засилва риска (20). Пациентите с афективни разстройства са по-застрашени от пациентите с шизофрения (10). По-застрашени са и пациенти от черната популация, пациенти с диабет, пушачи, злоупотребяващи със субстанции и алкохол, лекувани с електроконвулсивна терапия, приемащи едновременно и други медикаменти, като литий и антихолинергици и пациенти продължаващи лечението с невролептици, независимо от възникването на дизкинезии (18, 20). Налице е и генетично предразположение свързано предимно с варианти на DRD3 гена за D_3 рецепторите и D_2 рецепторния ген CYP450 генотиповете (16).

Етиологията е свързана с продължителната терапия с медикаменти блокиращи допаминовите D_2 рецептори, най-често антипсихотични невролептици (5, 6, 11, 15). Не се предизвиква от пресинаптично действащи медикаменти, а само от такива предизвикващи блок на допаминовите рецептори (6). Могат да бъдат предизвикани от всички антипсихотици от първо, второ и трето поколение, както и от атипичните невролептици. Периода на лечение след който настъпват късните дискинезии е поне 3 месеца, но при пациенти над 60-годишна възраст е достатъчен и един месец (20). Рядко възникват след еднократен прием на медикаменти (10). Началото и изразеността на заболяването са в зависимост и от кумулативната невролептична доза (5).

Подобни дискинезии и дистонии много рядко възникват остро при възрастни болни лекувани с трициклични антидепресанти, SSRI, amoxapine, metoclopramide, антихистаминови препарати, promethazine, prochlorperazine, естрогени, блокери на калциевите канали, които имат допамин блокиращ ефект (flunarizine и cinnarizine), бензодиазепини, thioridazine, литий, антиконвулсанти (gabapentin, lamotrigine) и след прием на кокаин. Те са бързопреходни след прекратяване на лечението (21, 25). Прилагането на reserpine не води до дискинезия (20).

Metoclopramide предизвиква най-често от непсихиатричните медикаменти дискинезии, които често са по-тежки, отколкото след прием на невролептици (20). Блокира D_2 рецепторите подобно на chlorpromazine. Прилага се при пациенти с мигрена, в анестезиологията, при постоперативно и след химиотерапия гадене и повръщане, гастроезофагеален рефлукс и гастропареза. Предизвиква късни дискинезии при хронична употреба (над 12 седмици) или при прилагане за кратко време, но във високи дози, както при пациенти с карциноми.

Патофизиологичните механизми включват взаимодействието на различни фактори като допаминергична свръхактивност, активиране на допаминовите D_2 рецептори и загуба на ГАМК-ергичната активност в субталамичното ядро (6, 7, 11). Допаминергичната свръхактивност се предизвиква от по-

вишената чувствителност на допаминовите D_2 рецептори с повишен афинитет към допамин и появата на нови допаминови рецептори вследствие дълготрайното им блокиране с невролептици (15, 20, 25). Невролептиците блокират мозъчните допаминови рецептори, но бързо се развива толеранс и възниква функционална свръхчувствителност предимно в striatum, което довежда до намаляване на блока на рецепторите (4, 6, 11). Нараства и броят на постсинаптичните D_2 стриарни допаминови рецептори, така че не всички рецептори могат да се блокират от невролептика и ендогенната допаминова стимулация предизвиква дискинезията или дистонията (5). Възможна е поява и на нови допаминови рецептори с различна характеристика, които вече не могат да се блокират от невролептици (4). Това вероятно не е единствената причина, а е необходим и някакъв предразполагащ фактор (11). Генетичното предразположение обяснява защо не всички пациенти развиват късни дискинезии. Вероятно то се осъществява посредством различия във фармакокинетиката и фармакодинамиката на невролептиците. Основните ензими свързани с метаболизма на невролептиците са CYP3A4 и CYP2D6.

Допаминовите системи са в тясна връзка с ацетилхолиновите, ГАМК-ергичните и пептидните системи (4). Промяната в допаминергичната система е само първата стъпка във възникването на дистониите, която довежда до нарастване на ацетилхолина, намаляване на ГАМК и различни промени в глутамата и други невропептиди (4, 10, 20). Нарушената ГАМК-ергична активност води до дезинхибиция на нигростриарния тракт и повишена допаминергична активност с фацилитация на таламичната еферентация (20). Хроничното невролептично лечение намалява активността на пътя от субталамичното ядро към медиалния сегмент на pallidum и substantia nigra pars reticulata (10). Медикаментозно повишената допаминергична функция чрез невролептично предизвикани промени в D_2 рецепторите, може да доведе до ексцесивно потискане на субталамичното ядро и функционална дезинхибиция на палидоталамичния изход (10). Дизфункцията на индиректния стриарен изход е свързана и с други хореични хиперкинези. Блокадата на допаминовите рецептори с последващите промени в striatum променя експресията на пептидните котрансмитери. Повишени са нивата на пептидите енкефалин в индиректния път и динорфин в директния път (20). Този механизъм може да обясни късната поява на абнормните движения след невролептично лечение, както и персистирането им след преустановяване на лечението (20).

Според други автори е повишено съотношението във функциите между D_1/D_2 рецепторите. Разликата между типичните и атипичните невролептици е в по-продължителното свързване на типичните невролептици с постсинаптичните D_2 рецептори в striatum и по-краткотрайното свързване на атипичните невролептици (20). Установени са и промени в нивата на норадреналин и серотонин. Възможно е и да настъпва оксидативна увреда на невроните вследствие на повишеният допаминов търновер.

Клинично няма разлика в дискинезиите започващи по-рано или по-късно след проведено невролептично лечение (20). Късната дискинезия или дистония се проявява относително късно – месеци или години след невролептичното лечение, често в хода на лечението, но също така и при намаляване на дозировката или спиране на лечението (5, 11, 25). Намаляването на дозата или спирането на лечението демаскира дискинезията, а увеличаването на дозата потиска движенията. При младите мъже по-често се развива късна дистония засягаща тялото и горните крайници, докато при жените особено в по-напреднала възраст преобладават класическите оро-буко-лингвални стереотипни движения (20).

В началото движенията започват почти незабележимо, често докато болния още е на невролептично лечение, което ги маскира (7). Започват като неспокойни движения с езика или тикоподобни движения на лицето и стискане на зъбите (15, 25). По-късно се появяват по-явни изплезвания и въртене на езика, цупене, мръщене, лицеви гримаси, смукателни или мляскащи движения на устните, подръпване на устните ъгли, издуване на устните и бузите и дъвкателни движения (25). Тази оробуколингвална дискинезия наподобява непрекъснато дъвчене, като езикът периодично се стрелка навън от устата („език на мухоловка"). Движенията на устата са стереотипни и ритмични, могат да се добавят сумтене или стенене поради участие на горните дихателни пътища.

Проявява се с два вида бързи движения, които могат да се наблюдават при един и същи пациент – стереотипно повтарящи се бързи движения или хореични хиперкинези, прехвърлящи се непрекъснато в различни анатомични области (7, 10). Могат да засегнат всички области на тялото, но по-често се засяга устата и лицето (10, 20). Най-чести са стереотипиите (оробуколингвални дизкинезии, класическа късна дизкинезия), с координирани, повтарящи се стереотипни движения. Стереотипните движения са регулярни, бързи както при хорея, повтарящи се и ограничени в една анатомична област (5, 6, 10, 15). Могат да се появят дистония, тремор, хорея, акатизия, тикове и миоклонии, изолирано или в комбинация с късните дискинезии (18, 20). При някои пациенти има едновременно хиперкинетични движения и паркинсонов синдром (18). Често клиничното протичане е комбинация от орофациални стереотипии с хореични движения на ръцете, пръстите и долните крайници или дистония и акатизия.

По-рядко се засяга горната част на лицето с почесто мигане, блефароспазъм, повдигане на веждите и окулогирни движения (20). Крайниците и тялото се засягат по-рядко и по-леко. По-късно могат да се обхванат пръстите, ръцете и краката с флексорно-екстензорни стереотипни движения („пръсти на пианист"). Може да се обхване тялото с движения напред-назад (съвокупляваща дискинезия при лечение с metoclopramide), повдигане на раменете, кимане с глава, клатене на главата, тортиколис, фини движения на пръстите на краката, кръстосване и разкръстосване на краката и движения в таза. Движенията са ритмични и стереотипни и рядко – неритмични (5, 6, 25). Може да се обхване диафрагмата и да се развие респираторна дискинезия, като периодична тахипнея, неравномерен дихателен ритъм и хъркане, с нарушения на речта, неволева вокализация (издаване на различни звуци), диспнея, хипо и хипервентилация (6, 20, 25). Може да се развие остра респираторна алкалоза (17). Рядко възниква езофагеална дискинезия с повишено интраезофагеално налягане и аерофобия (17, 20). Може да се развие остра ларингеална обструкция с частична обструкция на glottis (19).

Дискинезиите се влошават при емоционален стрес, тревожност, ажитираност или концентрация. Потискат се от волеви движения на засегнатите мускули, релаксация и седация и изчезват по време на сън (25).

Много пациенти не знаят за своите движения, които обикновено не пречат на дъвченето, говоренето и преглъщането (20). Понякога храната се избутва от устата, което пречи на храненето. Могат да възникнат рани по езика от непрекъснатото му движение между зъбите.

Дискинезиите предизвикани от metoclopramide имат някои клинични особености (20). Засягат почесто лицето и устните и по-рядко крайниците, рядко предизвикват дистония. Могат да възникнат движения в таза и респираторна дискинезия.

Късната дистония при пациентите лекувани с типични и атипични невролептици се проявява с про-

дължителни мускулни контракции, предизвикващи повтарящи се извиващи движения или абнормни пози (18). Често се проявява при по-млади пациенти, под 50-годишна възраст (7). Възниква при 25% от случаите с късна дискинезия и понякога трудно се отличава от идиопатичната торзионна дистония (20).

Клинично възниква постепенно в една част на тялото и после става сегментна или генерализирана (15, 18). Генерализирани форми се развиват при болни с начало на заболяването под 30-годишна възраст (15). При млади пациенти дистонията генерализира по-бързо (18). При начало в по-късна възраст дистонията обикновено остава фокална или сегментна, обхващаща главата, шията или ръцете (15). Най-често се проявява като краниоцервикална дистония, засягаща долната част на лицето (устата, бузите, езика и шията), блефароспазъм и цервикални дистонии в различни комбинации, които по нищо не се отличават от идиопатичната (5, 6, 15, 25). Може да се комбинира с хореични или стереотипни движения (10). Често възниква дизфагия с нарушение на трите фази на гълтането (орална, фарингеална и езофагеална). Оралната фаза е свързана с нарушение на оралното транзитно време, поради оралните движения (14). Фарингеалната фаза е свързана с нарушение на фарингеалния рефлекс, забавено гълтане, назална регургитация, аспирация и намалена ларингеална елевация. Езофагеалната фаза включва недостатъчна контракция и релаксация на горния езофагеален сфинктер (14). По-рядко дистонията започва от ръката, тялото или крака (18). Засилва се при движение на крайниците (10). Могат да се наблюдават тежко изразени дистонии по средната линия с опистотонусно извиване, придружено от пронация и екстензия на ръцете в лактите (20, 25). Движенията наподобяват тези при предозиране на леводопа при паркинсонизъм (11). Походката не се променя, дори са засилени движенията на ръцете и крачката е по-широка (6). По-чести са оро-буко-лингвалните стереотипии, латералната флексия на тялото и синдрома на Pisa. За разлика от идиопатичната дистония сетивните трикове са ефективни по-рядко. Тортиколис и ретроколис са редки (18).

Диагнозата се поставя при изпълнение на следните критерии (18): – дистонията трябва да е налице в продължение на повече от един месец и да е възникнала по време на невролептичното лечение или до 3 месеца след прекъсване на лечението, – не трябва да има позитивна фамилна анамнеза за дистония, – трябва да се изключат всички възможни причини за вторична дистония, – възможно е да са налице други двигателни нарушения, като късна дискинезия или акатизия, но дистонията трябва да преобладава.

Късните движения се характеризират с разнообразна смесица от орофациална или с друга локализация дистония, атетоза, хорея, миоклонии, тикове, гримасничене на лицето и стереотипии (25). Късната дискинезия, дистония и акатизия често се появяват заедно (7). Появата на такава смесица от движения е по-характерна, отколкото появата на изолирани движения (10). Поради тези причини напоследък се предлага терминът късен (тардивен) синдром (9). В тази група се включват и късната акатизия, късната походка (танцуваща или патешка) и късният тремор (1, 13). При по-възрастните болни орофациалната дискинезия е най-характерната проява, но могат да се появят и неволеви движения на крайниците и тялото – неспокойствие, хореиформени и атетозни движения, извиване и разперване на пръстите, движение като свирене на пиано, потропване с пръстите на краката и свиване на големия пръст на крака (25). Движенията на крайниците и различни дистонични и балистични пози са по-изразени в млада възраст (25). Разграничаването на късната дистония от дискинезия е много трудно (15). Болните не винаги

съзнават някои от най-тежките прояви на дискинезията, но често някои орофациални дискинезии пречат на речта, храненето и дишането, а генерализираните дистонии на тялото пречат на походката (25).

Късните тикове, миоклонии и тремор са по-редки варианти на късната дискинезия (7).

Късните тикове, наречени късен Туретизъм (от Gill de la Tourette) протичат неразличимо от класическия синдром на Tourette (18). Моторните тикове засягат краниоцервикалната област, а вокализациите включват лаене, смъркане, копролалия и други звуци. Обикновено се придружават от други двигателни нарушения, като орофациални дискинезии.

Късните миоклонии са рядко усложнение на невролептичното лечение и се проявяват с бързи, клонични, повтарящи се, неволеви движения предизвикани от асинхронни или синхронни контракции на мускулите (18).

Късният тремор е рядко усложнение при хронично невролептично лечение (18). Треморът е с характеристика подобна на паркинсоновия (3-5 Hz в покой и акционен), но за разлика от паркинсоновия тремор засяга устата (симптом на заека). Появява се при започване на невролептичното лечение или повишаване на дозата на невролептика (10). Засилва се при спиране на приема на невролептика (18).

Синдромът на невролептично отнемане е вариант на късната дискинезия (7). Симптомите се появяват след внезапно прекратяване на хроничното лечение. По-често се проявява при деца (18).

Клинично преобладават генерализираните хореични движения. Засягат се шията, крайниците, и тялото и по-рядко орофациалната област. Прилича на хореята на Sydenham, защото хиперкинезите са по-скоро разпространяващи се като вълни по цялото тяло, отколкото повтарящи се в едни и същи мускулни групи, както при късната дискинезия.

Лечението на първо място включва бавно и постепенно намаление на невролептичната терапия, ако това е възможно (6). Спирането на лечението трябва да стане колкото е възможно по-рано след появата на двигателните нарушения (18). В случаи че не може да се спре приема на невролептика трябва да се намали дозата или да се премине на clozapine (25-500 mg дн.) или quetiapine (20). Clozapine преференциално блокира D_4, има относително нисък афинитет към D_2 рецепторите и висок афинитет към 5-HT_{2A} рецепторите и рядко предизвиква двигателни нарушения (18). Необходим е обаче редовен контрол на кръвната картина поради опасност от левкопения. Движенията могат да се потиснат (маскират) от увеличаване на дозата на невролептика или от добавяне на друг невролептик (11). В този случаи обаче прогнозата за бъдеща ремисия се влошава (20).

Медикаментите повлияващи ГАМК-ергичната трансмисия, като бензодиазепини (clonazepam от 0,5 mg до ефект), валпроати, vigabatrin и baclofen са по-слабо ефективни от медикаментите въздействащи върху допаминергичната система (15, 25). Независимо от това се предпочита терапията да започне първо с тази група медикаменти, поради техния по-голям терапевтичен индекс (10). Основните странични ефекти са седация, атаксия, потискане на дишането и объркване (10). Трябва да се внимава при комбиниране на clonazepam с невролептици, защото може да възникне дихателна депресия (18). Бензодиазепините (clonazepam и diazepam) потенцират централно ГАМК-ергичната трансмисия и са ефективни при дискинезиите и дистониите (10). Късните миоклонии се повлияват от clonazepam.

Медикаменти, които изчерпват депата на мозъчния допамин, без да блокират допаминовите рецептори, като reserpine и tetrabenazine подобряват хореичните дискинезии, късните дистонии, стереотипиите и акатизията (10, 11). Tetrabenazine подобрява и късният тремор. Reserpine се прилага в повишаващи

се дози от 0,25 mg дневно до получаване на ефект, който може да настъпи при дневна доза от 3 до 6 mg (6).

Tetrabenazine се прилага в повишаващи се дози от 25 mg дневно до получаване на ефект, обикновено 75-100 mg дневно (2, 18). Valbenazine и deutetrabenazine са селективни инхибитори на везикуларния моноаминен транспортер тип 2 (VMAT2), които са ефективни и имат по-малко странични ефекти (3, 12, 24).

Антихолинергичните медикаменти (trihexyphenidyl) повлияват ефективно късната дистония, но влошават късните хореичните дискинезии и не повлияват акатизията (15, 25). При възрастни пациенти трябва да се използват внимателно, защото предизвикват когнитивни нарушения (18).

Леводопа или допаминов агонист за около три месеца може да се опита с оглед намаляване на чувствителността на допаминовите рецептори (6, 15). Обикновено ефектът не е много добър (10).

В единични случаи има положителен резултат от прилагането на propranolol (60 mg дневно), clonidine (0,15-0,45 mg дн.), levetiracetam, опиати (propoxyphene 100 mg дневно) и литий (10, 18). Използвани са и някои антиоксиданти като tocopherol 1600 mg дневно или pyridoxine (витамин B_6) 400 mg дневно (10). Amantadine може да бъде ефективен, но при възрастни хора може да предизвика объркване (18). Блокерите на калциевите канали nifedipine и verapamil също са ефективни.

Ботулиновият токсин повлиява предимно дистониите. Използва се като допълнително лечение към медикаментозното, за повлияване на най-засегнатите области (10).

Различните движения се повлияват от различни медикаменти, дори някои медикаменти повлияват едни, а влошават други движения (10). Повечето от пациентите имат комбинация от различни движения, така че трябва да се избере кое движение смущава най-много двигателните възможности на пациентите.

Стереотипиите, тиковете и хореята се повлияват по-добре от бензодиазепини (clonazepam), reserpine, tetrabenazine или baclofen (10).

Късната дистония се повлиява от reserpine, tetrabenazine, антихолинергични медикаменти, бензодиазепини или ботулинов токсин (18). Могат да бъдат ефективни bromocriptine, clonidine, verapamil, amantadine, carbamazepine и валпроати.

Прогнозата на заболяването е различна (10). Варира от спонтанно изчезване на дискинезиите до 2 години след спиране на лечението при 30% от пациентите до невъзвратими форми (20). При 10% от пациентите дискинезията прогресира. Късната дискинезия и акатизия могат да бъдат перманентни в продължение на години или да се появяват и изчезват епизодично. Спирането на лечението води до бавно намаляване на дискинезията в продължение на месеци и години при 33% от пациентите, а в други случаи не дава ефект (7, 20). Дискинезията може преходно да се влоши преди да изчезне напълно (синдром на отнемане). При млади хора дискинезията по-често изчезва спонтанно.

Дистоничните движения често се перманентни (6, 15, 25). Късната дистония персистира и ремисии има само при 10% от пациентите (18). След спиране на невролептичната терапия при 50-90% от болните късната дистония може да изчезне спонтанно след 3-24 месеца до 5 години (5, 10, 25). По-често изчезва при пациенти под 60-годишна възраст и при които невролептичната терапия е преустановена по-скоро след появата на движенията (10). При останалите пациенти, когато невролептичното лечение не се преустанови с появата на дистонията, тя може да персистира или да прогресира и да се влоши, независимо от спирането на лечението (10, 15, 25). При около 15% от пациентите движенията изчезват напълно, независимо

от продължаващата невролептична терапия (10). Дистонията предизвиква по-голяма инвалидизация от дискинезиите (10).

Дистонията при внезапно спиране на лечението изчезва спонтанно след няколко дни или седмици (25). По-бърз ефект се получава при възобновяване на лечението, след което бавно се намалява дозата до пълно спиране.

Синдромът на невролептично отнемане изчезва спонтанно в продължение на няколко седмици до 3 месеца (7, 18).

Профилактиката на късната дискинезия е много важна (7). Лечението с невролептици трябва да бъде строго прецизирано и те да се прилагат само за лечение на хронични психози, когато не може да се приложи друго лечение. Редно е да се избягва употребата им за лечение на депресия, тревожност, нарушения на съня, хорея и тикове (20).

Трябва да се прецизира необходимата минимална доза и продължителност на лечението, като при първа възможност се намали прилаганата доза (10). Пациентите трябва да се наблюдават периодично с оглед ранно установяване на късните дискинезии и своевременно лечение (26).

На второ място е важен изборът на невролептик (10). Няма невролептик, който да е напълно безопасен и да не предизвиква късни дискинезии. Известно е, че D_3 рецепторите са локализирани предимно в лимбичната и стриарната област и са свързани повече с поведението, отколкото с двигателните функции. Типичните невролептици имат по-голям афинитет към D_2, отколкото към D_3 рецепторите. По-новата група на атипичните невролептици имат малко по-нисък афинитет към D_2, отколкото към D_3 рецепторите. Използването на тази група невролептици и особено на clozapine носи по-малък риск от поява на късна дискинезия (26).

В заключение, използването на атипичните невролептици, внимателната преценка за нуждата от лечение с тях и утвърждаването на модерната група селективни инхибитори на везикуларния моноаминен транспортер тип 2 (VMAT2) за лечение на късния синдром, дават надежда за по-добра прогноза на късният синдром.

Литература

1. Aquino, C.C.H., Lang, A.E. Tardive dyskinesia syndromes: current con- cepts. Parkinsonism and Related Disorders, 2014, 20, suppl 1, S113-S117.
2. Caroff, S.N. Recent advances in the pharmacology of tardive dyskinesia. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2020, 18, 4, 493-506.
3. Caroff, S.N., Aggarwal, S., Yonan, C. Treatment of tardive dyskinesia with tetrabenazine or valbenazine: a systematic review. J. Comp. Eff. Res., 2018, 7, 2, 135-148.
4. Clow, A. The consequences of chronic exposure to neuroleptics in the rat. In: Disorders of movement: Clinical, pharmacological and physiological aspects. Quinn, N.P., Jenner, P.G. eds., Academic Press, London, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1989, 395-407.
5. Dhaenens, C.M., Krystkowiak, P., Douay, X., Charpentier, P., Bele, S., Destee, A., Sablonniere, B. Clinical and genetic evaluation in a French population presenting with primary focal dystonia. Movement Disorders, 2005, 20, 7, 822-825.
6. Fahn, S. Clinical features and diagnosis of Huntington's disease, tardive dyskinesia and dystonias. In: Neurotransmitters and neuropeptides. Teychenne, P.F. ed., Taipei, Excerptra Medica, Asia Pacific Congress Series No 32, 1983, 34-40.
7. Fahn, S., Burke, R.E. Tardive dyskinesia and other neuroleptic-induced syndromes. In: Merritt's neurology-11th ed. Rowland, L.P. ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 849-852.
8. Faurbye, A., Rasch, P.J., Peterson, P.B., Brandborg, G., Pakkenberg, H. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1964, 40, 1, 10-27.
9. Frei, K., Truong, D.D., Fahn, S., Jankovic, J., Hauser, R.A. The nosology of tardive syndromes. Journal of the Neurological Sciences, 2018, 389, 10-16.
10. Goetz, C.G., Horn, S. Tardive dyskinesia. In: Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice. Watts, R.L., Koller, W.C. eds., New York, McGraw-Hill, 2004, 629-637.

11. Jenner, P., Marsden, C.D. The organization of neuronal systems in basal ganglia and their involvement in extrapyramidal disease. In: Neurotransmitters and neuropeptides. Teychenne, P.F. ed., Taipei, Excerptra Medica, Asia Pacific Congress Series No 32, 1983, 1-11.
12. Kim, A.P., Baker, D.E., Levien, T.L. VMAT2 Inhibitors: New drugs for the treatment of tardive dyskinesia. Consult. Pharm., 2018, 33, 4, 201-209.
13. Kuo, S.H., Jankovic, J. Tardive gait. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2008, 110, 198-201.
14. Lehosit, J.B., Cloud, L.J. Gastrointestinal complications of movement disorders. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 383-397.
15. Le Witt, P.A. Dystonia caused by drugs. In: Handbook of dystonia. Tsui, J.K.C., Calne, D.B. eds., New York, Marcel Dekker, Inc., 1995, 227-240.
16. MacNeil, R.R., Muller, D.J. Genetics of common antipsychotic-induced adverse effects. Molecular Neuropsychiatry, 2016, 2, 61-78.
17. Mehanna, R., Jankovic, J. Respiratory complications of movement disorders. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 398-418.
18. Mehta, S.H., Sethi, K.D. Drug induced movement disorders In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 203-219.
19. Ramdhani, R., Frucht, S.J. Movement disorders emergencies. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 419-441.
20. Revuelta, G.J., Cloud, L., Aia, P.G., Factor, S.A. Tardive dyskinesias. In: Hyperkinetic movement disorders. Differential diagnosis and treatment, Albanese, A., Jankovic, J. eds., Oxford, Wiley-Blackwell, 2012, 331-352.
21. Roberts, K., Lynch, T. Movement disorders following non-metal intoxications. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 234-246.
22. Ropper, A.H., Samuels, M.A. Tremor, myoclonus, focal dystonias and tics. In: Adams and Victors Principles of Neurology-9th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., 2009, 89-110.
23. Schonecker, M. Ein eigentumliches Syndrom im ovalen Bereich bei Megaphen Applikation. Nervenarzt, 1957, 28, 35-42.
24. Scorr, L.M., Factor, S.A. VMAT2 inhibitors for the treatment of tardive dyskinesia. J. Neurol. Sci, 2018, 389, 43-47.
25. Tarsy, D. Neuroleptic-induced movement disorders. In: Disorders of movement: Clinical, pharmacological and physiological aspects. Quinn, N.P., Jenner, P.G. eds., London, Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1989, 361-393.
26. Tarsy, D., Baldessarini, R.J. Epidemiology of tardive dyskinesia: Is risk declining with modern antipsychotics? Movement Disorders, 2006, 21, 5, 589-598.

Адрес за кореспонденция:
Акад. Иван Миланов
УМБАЛНП „Св. Наум”
ул. Любен Русев 1.
София 1113
milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:
Acad. Ivan Milanov
University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum”,
1, Louben Roussev str.
Sofia 1113
milanovivan@yahoo.com